DER EINFLUSS HOHER ORALER DOSEN MEDROXYPROGESTERONACETAT (MPA) AUF GLUCOSETOLERANZ, SERUMINSULIN UND SERUMCORTISOL VOR UND NACH ACTH-STIMULATION

HEINZ DIETER GLÜCK

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 201 47 74

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547028_0023

Aus der II. Universitätsfrauenklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr. K. Richter

DER EINFLUSS HOHER ORALER DOSEN MEDROXYPROGESTERONACETAT (MPA) AUF GLUCOSETOLERANZ, SERUMINSULIN UND SERUMCORTISOL VOR UND NACH ACTH-STIMULATION BEI 17 PATIENTINNEN MIT ENDOMETRIUMCARCINOM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heinz Dieter Glück
aus München
- 1981 -

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Richter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.10.1981

Gewidmet
meiner Mutter
Therese Glück

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	2
II.	Fragestellung	4
III.	Untersuchungsgut:	5
	a. Patientinnen	5
	b. Materialien und Substrate	5
IV.	Methoden:	7
	a. Blutglucose und Seruminsulin im oralen Glucose-Belastungstest	7
	b. Serumcortisol im ACTH-Stimulationstest	8
V.	Statistische Auswertung und graphische Darstellung	9
VI.	Ergebnisse	10
VII.	Diskussion	16
VIII.	Zusammenfassung	19
IX.	Anhang graphischer Darstellungen:	21
	a. Seruminsulin	22
	b. Blutglucose	32
	c. Serumcortisol	42
X.	Literaturverzeichnis	52

I. Einleitung

Die weite Verbreitung hormonaler Kontrazeptiva rückte in der Diskussion um die "Pille" auch die Frage in den Vordergrund, inwieweit die verwendeten östrogenen und gestagenen Substanzen den menschlichen Kohlenhydrathaushalt beeinträchtigen.
Über ihren Einfluß liegen widersprüchliche Beobachtungen vor.

Es gibt Untersucher, die bezweifeln, daß durch hormonale Kontrazeptiva die Glucosetoleranz wesentlich beeinflußt wird (Bottermann et al. 1967, Frerichs et al. 1966, Pi-Sunyer et al. 1968).

Andere Forscher fanden Verschlechterungen der Glucosetoleranz und schuldigen die Östrogenkomponente an (Beck 1969, Di Paola et al. 1968, Di Paola et al. 1970, Vermeulen et al. 1970, Wynn et al. 1969). Manche Untersucher glauben sogar das verursachende Östrogen spezifizieren zu können (Di Paola et al. 1968, Di Paola et al. 1970, Beck 1969).

Aber auch die Gestagenkomponente soll die Glucosetoleranz stören, wobei angeblich die Nortestosteronabkömmlinge eine besondere Rolle spielen. (Spellacy et al. 1968, Spellacy 1969, Spellacy et al. 1969, Spellacy et al. 1970).

Untersuchungen an Rhesusaffen (Beck et al. 1975) legten schließlich den Gedanken nahe, daß weder die eine, noch die andere hormonelle Komponente allein die Glucosetoleranz beeinträchtigt, vielmehr scheint dafür das Zusammenwirken beider notwendig.

Auch Gestagene, die sich vom 17-alpha-Hydroxyprogesteron herleiten, sind wegen ihrer strukturellen Beziehung zu den Glucocorticoiden verdächtig, Kohlenhydratstoffwechsel und Nebennierenrindenfunktion des Menschen zu beeinflussen.

So wird auch der von uns untersuchten Substanz MEDROXYPROGESTERONACETAT (MPA) glucocorticoide Wirkung zugeschrieben.
Indizien dafür liefern nicht nur Tierversuche, sondern auch Beobachtungen, die bei der Verwendung von MPA als Kontrazeptivum und zur Substitutionsbehandlung von Patienten mit Addison'scher Krankheit gemacht wurden:
Camanni et al. 1963 konnten Patienten mit Addison'scher Krankheit durch tägliche Gaben von 100 mg MPA ohne Ausfallserscheinungen substituieren. Spellacy et al. 1970 beobachteten bei Frauen unter Gabe von MPA als Kontrazeptivum eine Verschlechterung der Glucosetoleranz, was den Verdacht einer glucocorticoiden Wirkung des MPA weiter erhärten würde. Eine derartige Beeinträchtigung der Glucosetoleranz konnte aber von einem anderen Untersucher nicht bestätigt werden (Tyler 1970).

Deutliche Hinweise auf eine glucocortiocoide Wirkung von MEDROXYPROGESTERONACETAT liefern Tierversuche:
An Ratten wurde eine Nebennierenrindenatrophie nach Behandlung mit MPA beobachtet von Glenn et al. 1959 und von Fell et al. 1977. Man führte dies zurück auf eine Suppression der hypophysären ACTH-Sekretion (Holub et al. 1961). Weiter fand man, daß MPA-Gabe an gravide Meerschweinchen reduziertes Nebennierengewicht bei ihrem neugeborenen Nachwuchs zur Folge hatte, und daß adrenalektomierte Ratten mit MPA am Leben erhalten werden konnten.

II. Fragestellung

Gegenstand unserer Untersuchung ist der Einfluß hochdosierten MEDROXYPROGESTERONACETATS (MPA) auf Kohlenhydrathaushalt und Nebennierenrindenfunktion des Menschen. Wir suchten eine Antwort auf die Frage, ob MPA beim Menschen glucocorticoide Eigenwirkung zukommt.

Für unsere Untersuchung machten wir uns den Umstand zunutze, daß es neben den in der Einleitung bereits erwähnten Indikationen für MPA eine weitere gibt, bei der MPA in weit höherer Dosis gegeben wird als in den bisher angeführten Untersuchungen:
Patientinnen mit Endometriumcarcinom des Corpus uteri erhalten neben einer chirurgischen und der obligaten radiologischen Therapie hochdosiertes MPA, 300 mg/die, als Langzeitbehandlung zur Tumorrezidivprophylaxe.

Wir durften hoffen, daß bei einer Dosierung, die zweihundertfach höher ist als die in Kontrazeptiva und dreifach höher als die zur Substitution einer totalen Nebennierenrideninsuffizienz, die glucocorticoide Eigenwirkung von MPA zu Tage tritt, sofern sie vorhanden ist. Die glucocorticoide Wirkung eines Stoffes kann sich in der Beeinflussung der drei Stoffwechsel-Parameter Blutglucose, Seruminsulin und Serumcortisol ausdrücken.

Eine vergleichende Untersuchung ihres Verhaltens vor und nach Gabe von hochdosiertem MPA müßte eine Antwort auf unsere Frage geben.

III. Untersuchungsgut

a. Patientinnen

Untersucht wurden 17 Patientinnen im Alter von 55 bis 76 Jahren, ihr mittleres Alter war 68 Jahre, die wegen eines Endometriumcarcinoms des Corpus uteri operiert, bestrahlt oder auch kombiniert behandelt worden waren. Bei ihnen war darüberhinaus ausnahmslos die Indikation für eine Langzeitbehandlung mit täglich 300 mg MEDROXY-PROGESTERONACETAT gestellt worden.

Patientinnen mit insulinpflichtigem Diabetes waren von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei keiner der ausgewählten Patientinnen war eine diabetische Stoffwechsellage bekannt.

b. Materialien und Substrate

Bei dem verwendeten MEDROXAPROGESTERONACETAT handelte es sich um das Präparat "Clinovir" der Firma Upjohn. Es wurden täglich 3 x I Tbl. "Clinovir" 100 mg verabreicht.

Vor Beginn dieser hormonellen Therapie und erneut in der dritten Behandlungswoche wurde ein oraler Glucosebelastungstest mit 100 g Glucose in 400 ml Wasser durchgeführt:
Blutglucose sowie Seruminsulin wurden bestimmt aus Blutproben, die im Nüchternzustand und nach Glucoseeinnahme in dreißigminütigen Abständen zwischen 8 Uhr und 11 Uhr abgenommen worden waren.

Am Tag nach der oralen Glucosebelastung folgte jeweils ein ACTH-Stimulationstest. Diese Reihenfolge der Tests war notwendig, um eine Beeinflussung des Kohlenhydrathaushaltes durch einen Anstieg endogenen Cortisols im ACTH-Stimulationstest zu vermeiden.

Serumcortisol wurde bestimmt aus Blutproben, die um 9 Uhr, vor Gabe, und um 9 Uhr 30, 30 Minuten nach Gabe von 0,25 mg Tetracosactid entnommen worden waren.

Bei dem verwendeten Tetracosactid handelte es sich um das Präparat "Synacthen" der Firma Ciba, in Form von Ampullen zur intravenösen Gabe.

IV. Methoden

a. Blutclucose und Seruminsulin im oralen Glucose-belastungstest

Vor Beginn der Behandlung mit MPA und erneut in der dritten Behandlungswoche wurde den Patientinnen morgens ein intravenöser Zugang gelegt und eine Infusion aus physiologischer Kochsalzlösung angeschlossen, um diesen Zugang für drei Stunden offen zu halten.

Vor 8 Uhr im Nüchternzustand, wurden ca. 5 ml Venenblut entnommen. 50 mikro l davon wurden zur Blutglucosebestimmung in ein vorbereitetes Eppendorf-Reaktionsgefäß, das 500 mikro l Perchlorsäure - Perchlorat (Art.nr. 9431 der Firma Merck) zum Fällen des Eiweißes enthielt mittels Einmalmikropipetten einpipettiert und kräftig vermischt.

Zur Seruminsulinbestimmung wurde das übrige Nüchternblut zentrifugiert und abpipettiertes Serum in Eppendorf-Reaktionsgefäßen bei -20°Celsius eingefroren.

Im Anschluß an die erste Blutentnahme, gegen 8 Uhr, tranken die Patientinnen 100 g Glucose in 400 ml Wasser gelöst. Von diesem Zeitpunkt an wurde in dreißigminütigen Abständen während der folgenden drei Stunden Blut abgenommen und damit wie oben verfahren.

Die Blutglucose wurde noch am selben Vormittag enzymatisch mittels Hexokinasemikromethode (Doppelbestimmung, VK in Serie gleich I,8%) bestimmt.

Seruminsulin wurde später in einem Arbeitsgang aus den gesammelten und aufgetauten Serumproben radioimmunologisch durch Doppelantikörpermethode ermittelt (Dreifachbestimmung, VK in Serie gleich 7,3%).

b. Serumcortisol im ACTH-Stimulationstest

Der ACTH-Stimulationstest fand einen Tag nach dem oralen Glucosebelastungstest statt, vor Beginn der MPA-Gabe, sowie erneut in der dritten Behandlungswoche.

Morgens um 9 Uhr wurde bei allen Patientinnen ca. 5 ml Venenblut aus dem Unterarm entnommen und anschließend durch dieselbe Kanüle 0,25 mg Tetracosactid gegeben. Das entnommene Blut wurde zentrifugiert und das gewonnene Serum in Eppendorf-Reaktionsgefäßen bei -20°Celsius eingefroren.

Um 9 Uhr 30 wurde erneut Venenblut entnommen und wie oben verarbeitet. Das Serumcortisol wurde mittels Proteinbindungsmethode aus den gesammelten und aufgetauten Serumproben nach Säulenchromatographie bestimmt (VK in Serie gleich 3% bis 5%, VK von Serie zu Serie gleich 8% bis 10%).

V. Statistische Auswertung und graphische Darstellung

Die im Glucosebelastungstest gefundenen Werte für Blutglucose und Seruminsulin, sowie die im ACTH-Stimulierungstest ermittelten Werte für Serumcortisol wurden für jede einzelne der 17 Patientinnen vergleichend vor wie nach Behandlung mit MPA graphisch dargestellt (siehe Anhang graphischer Darstellungen).

Weiter wurde für die drei Parameter mittels t-Test für gepaarte Beobachtungen die Signifikanz der Abweichungen vor und nach MPA-Therapie geprüft:
in Summenkurven für Blutglucose, Seruminsulin und Serumcortisol, jeweils bestehend aus den Mittelwerten für die einzelnen Parameter mit ihren Standardabweichungen, ließ sich der Einfluß der MPA-Behandlung auf die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und die Nebennierenrindenfunktion sichtbar machen (siehe Abb. 36, 18, 54 dargestellt im folgenden Abschnitt "Ergebnisse").

VI. Ergebnisse

Die mittleren Blutglucosewerte mit Standardabweichungen sind dargestellt in der folgenden Abbildung.

Unter MPA-Behandlung zeigt sich eine Tendenz zu erhöhten Werten nach 60 Minuten. Die Prüfung der Zweistunden- und Dreistundenwerte mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen ergibt bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% noch keine Signifikanz, jedoch einen Trend mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von p kleiner 0,10.

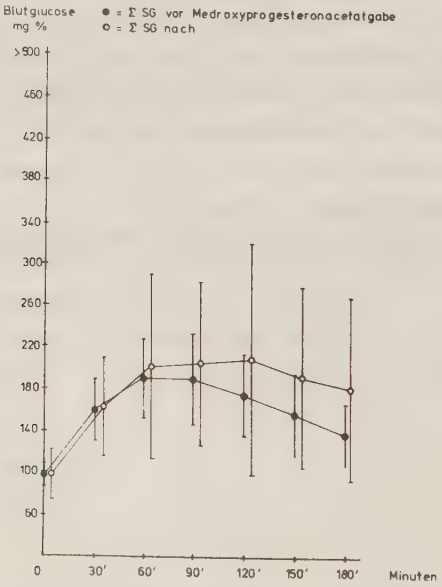

Abb 36

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Summe aller Patientinnen

Die bekannte Disposition von Patientinnen mit Endometriumcarcinom des Corpus uteri zu erhöhten Blutzuckerwerten (neben Adipositas und Hypertonus) beeinflußte auch unsere Untersuchung:
obwohl bei keiner der für die Untersuchung ausgewählten Patientinnen eine diabetische Stoffwechsellage bekannt war, wiesen 12 von 17 Patientinnen bereits vor MPA-Gabe eine gestörte Glucosetoleranz im Sinne eines subklinischen Diabetes mellitus auf. Bei ihnen wurden Blutglucosewerte gemessen von über 140 mg% zwei Stunden nach oraler Glucosebelastung (siehe Anhang graphischer Darstellungen "Blutglucose" Abb. 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28, 30, 31, 32, 35).
Unter MPA-Gabe fanden sich zwar keine signifikant höheren Werte, dennoch nahm der Trend zu erhöhten Blutglucosewerten weiter zu.

Zieht man den zweiten der untersuchten Parameter in Betracht, das Seruminsulin, so wird die Abnahme der Glucosetoleranz unter hochdosiertem MPA noch deutlicher:
beim Glucosebelastungstest nach MPA-Behandlung stieg der Blutglucosespiegel der Patientinnen stärker an, obwohl z.B. nach 180 Minuten signifikant mehr blutzuckersenkendes Insulin ausgeschüttet wurde.
Wir führen dies auf eine insulinantagonistische Wirkung des MEDROXYPROGESTERONACETATS zurück, wie sie auch für Glucocorticoide bekannt ist.
Die Mittelwerte des Seruminsulins mit Standardabweichungen sind in der folgenden Abbildung dargestellt:

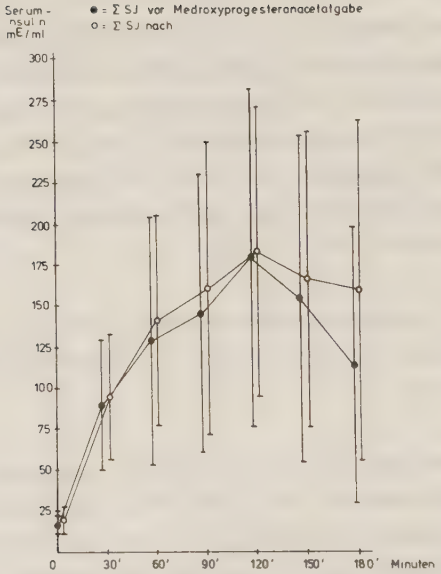

Abb 18

Verlaufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Summe aller Patientinnen

Bemerkenswert ist der verzögerte Abfall des Seruminsulins unter MPA-Behandlung. Die Insulinwerte 180 Minuten nach oraler Glucosebelastung sind signifikant erhöht gegenüber dem Insulinspiegel, der vor MPA-Therapie

gemessen wurde (p kleiner 0,05 im t-Test für gepaarte Beobachtungen).
Die Seruminsulinwerte für jede einzelne Patientin sind zu finden im Anhang der graphischen Darstellungen.

Den Anstieg des Serumcortisols von 17 Patientinnen im ACTH-Stimulationstest 30 Minuten nach intravenöser Gabe von 0,25 mg Tetracosactid und vor Beginn der MPA-Behandlung zeigt die folgende Abbildung. Die gestrichelte Linie markiert den mittleren Serumcortisolanstieg.

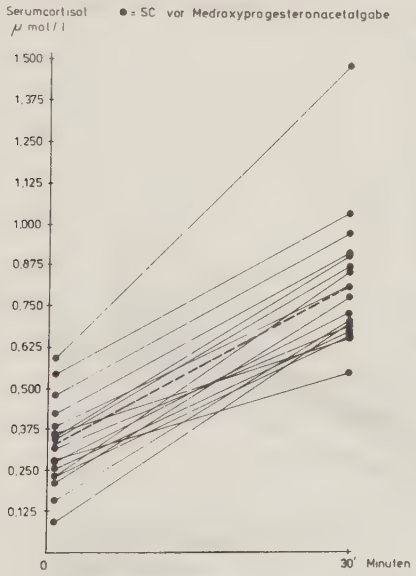

Abb 55

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0.25 mg Synacthen vor Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Kurven aller Patientinnen

Die folgende Abbildung zeigt die Ergebnisse des ACTH-Stimulationstestes bei den gleichen 17 Patientinnen nach dreiwöchiger oraler Behandlung mit täglich 300 mg MEDROXYPROGESTERONACETAT.
Die gestrichelte Linie gibt wieder den Mittelwert an.

In 10 von 17 Fällen sind die Anstiege des Serumcortisols niedriger geworden (siehe Anhang graphischer Darstellungen "Serumcortisol", Abb. 39, 40, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 52, 53).

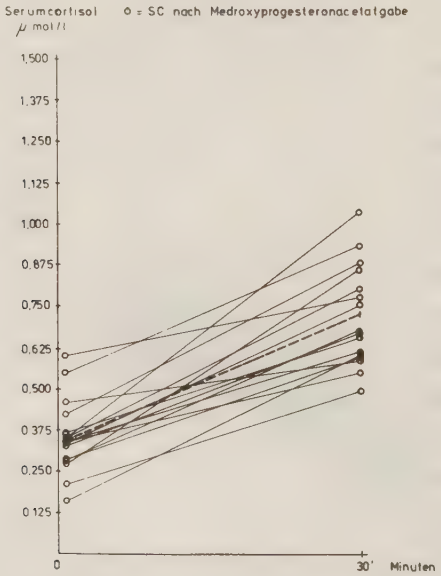

Abb. 56

Verlaufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Syhacthen nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Kurven aller Patientinnen

Die mittleren Anstiege des Serumcortisols mit Standardabweichungen vor und nach MPA-Behandlung sind in der folgenden Abbildung gegeneinander aufgetragen. Die Verminderung der Cortisolausschüttung auf ACTH-Stimulation nach dreiwöchiger oraler MPA-Therapie mit 300 mg täglich ist nach dem Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen signifikant (p kleiner 0,05).

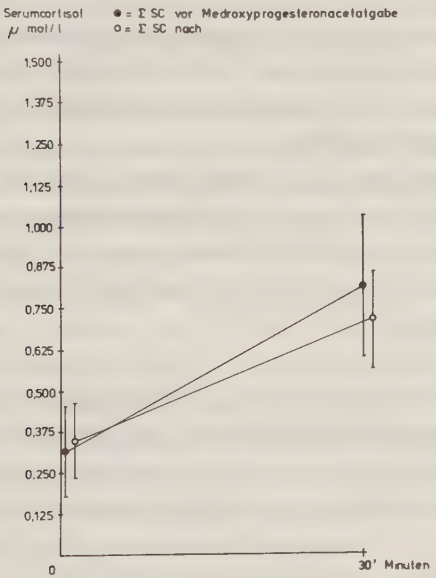

Abb 54

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Summe aller Patientinnen

VII. Diskussion

Nach dreiwöchiger, oraler, hochdosierter MEDROXYPROGESTERONACETAT-Gabe (300 mg/die) kommt es bei den Patientinnen nach oraler Glucosebelastung zu eindeutig vermehrter Insulinausschüttung, die dennoch ein weiteres Ansteigen der Blutglucose nicht verhindern kann. Auf ACTH-Stimulierung kommt es zu verminderter Cortisol-Ausschüttung. Beides spricht für eine glucocorticoide Eigenwirkung des MEDROXYPROGESTERONACETATS.

Die Tatsache, daß unter hochdosierter MPA-Gabe der Anstieg des Serumcortisols auf ACTH-Stimulierung abnimmt, erklärt sich aus der glucocorticoiden Wirkung des MEDROXYPROGESTERONACETATS:
MPA, über längere Zeit in hohen Dosen gegeben, beeinflußt die der Nebennierenrinde übergeordneten Regler Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen über einen "feed-back"-Mechanismus so, daß weniger CRF und ACTH sezerniert werden.

Bei so erniedrigtem endogenem ACTH wird durch die Zufuhr einer standardisierten Menge synthetischen ACTH's im ACTH-Stimulationstest weniger Cortisol in der Nebennierenrinde synthetisiert und freigesetzt.

Dies deckt sich mit den Beobeachtungen von Holub et al. 1961 an Versuchstieren: Ratten, die mit MPA behandelt wurden, wiesen danach einen erniedrigten ACTH-Spiegel auf.

Die Erniedrigung der ACTH-Sekretion führt schließlich dazu, daß unter längerer, hochdosierter Gabe des glucocorticoid wirkenden MPA die Kapazität der Nebennieren-

rinde zur Cortisolproduktion abnimmt. Eine kurzfristige Stimulierung mit synthetischem ACTH hat deshalb nur mehr einen erniedrigten Ausstoß an endogenem Cortisol zur Folge.

So beobachteten Glenn et al. 1959 und Fell et al. 1977 nach MPA-Gaben im Tierversuch eine Atrophie der Nebennierenrinde von Ratten.

Wir bestimmten weder die ACTH-Spiegel der Patientinnen, noch konnten wir, begreiflicherweise, Veränderungen an ihrem Nebennierenrindengewicht messen.

Die Summation beider Effekte aber, die meßbare Verminderung der Cortisolausschüttung auf ACTH-Stimulation, ist ein weiterer Beweis für die glucocorticoide Eigenwirkung des MEDROXYPROGESTERONACETATS.

Was die widersprüchlichen Beobachtungen von Spellacy et al. 1970 und Tyler et al. 1970 zur Glucosetoleranz unter Gabe von MPA betrifft (s. Einleitung), so scheint die gewählte Dosierung ausschlaggebend:
Beck et al. 1975 verwendeten in ihren Versuchen mit Rhesusaffen eine orale Dosis von 0,5 mg/die. Bei dieser Dosierung führte die alleinige Gabe von MPA zu keiner Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Auch Dhall et al. 1977 konnten keine wesentlichen Stoffwechselveränderungen feststellen bei Frauen, die mit 150 mg MPA Depot-Injektion als Kontrazeptivum alle 3 Monate behandelt wurden, was einer täglichen Freisetzung von etwa 1,5 mg MPA in den Kreislauf entspräche.

Camanni et al. 1963 konnten Patienten mit Addison'scher

Krankheit durch tägliche Gaben von 100 mg MPA substituieren, ohne Ausfallserscheinungen von Seiten der Nebenniere wie des Kohlenhydrathaushaltes.

Bei den von uns untersuchten Patientinnen war aber als Tumorrezidivprophylaxe eine tägliche Dosis von 300 mg MPA indiziert.

Erst in dieser Dosierung traten die glucocorticoiden Eigenwirkungen des MEDROXYPROGESTERONACETATS auf Kohlenhydrathaushalt wie Nebennierenrindenfunktion des Menschen klar zu Tage.

Konsequenz für die therapeutische Anwendung von 300 mg/die MEDROSYPROGESTERONACETAT als Langzeittherapie könnten die gefundenen Ergebnisse insofern haben, als die Abnahme der Glucosetoleranz bei deutlichem Anstieg des Serum-insulins auf einen peripheren insulinantagonistischen Effekt des MEDROXYPROGESTERONACETATS hindeutet.

Eine Langzeitbehandlung könnte zu einer Erschöpfung der B-Zellen des Pancreas nach anfangs gesteigerter Insulinfreisetzung führen und damit zu einer weiteren Verschlechterung der Glucosetoleranz der Patientinnen.

VIII. Zusammenfassung

17 Frauen im Alter von 55 bis 76 Jahren (bei einem mittleren Alter von 68 Jahren) mit operativ, radiologisch oder kombiniert behandeltem Endometriumscarcinom des Corpus uteri wurden mit 300 mg/die MEDROXYPROGESTERONACETAT (MPA) oral 3x 100 mg zur Tumorrezidivprophylaxe behandelt.

Vor Behandlungsbeginn und mindestens 14 Tage danach wurden je ein oraler Glucosebelastungstest mit 100 g Glucose und, tags darauf, ein ACTH-Stimulationstest mit 0,25 mg Tetracosactid i.v. durchgeführt.

Die Verläufe der Blutglucosewerte nach oraler Glucosebelastung zeigten unter MPA-Behandlung einen Trend zu erhöhten Werten nach 60 Minuten, die Differenzen der 120- und 180-Minutenwerte vor und nach Behandlung waren nicht signifikant auf dem 5%-Niveau nach dem Wilcoxon-Test für gepaarte Beobachtungen. 12 von 17 Patientinnen wiesen schon vor MPA-Behandlung eine eingeschränkte Glucosetoleranz mit 120-Minutenwerten über 140 mg% auf. Darin spiegelt sich die Tatsache wider, daß Patientinnen mit Endometriumscarcinom des Corpus uteri signifikant häufiger an gestörter Glucosetoleranz bis hin zum Diabetes mellitus leiden als eine vergleichbare Altersgruppe.

Die Werte für Seruminsulin 180 Minuten nach oraler Glucosebelastung waren signifikant erhöht gegenüber den Messungen vor MPA-Behandlung (p kleiner 0,05 im gepaarten t-Test).

Der Anstieg des Serumcortisols, gemessen 30 Minuten nach

ACTH-Stimulierung, war unter MPA-Therapie signifikant erniedrigt (p kleiner 0,05 im gepaarten t-Test).

Die Befunde bestätigen eine glucocorticoide Eigenwirkung von MEDROXAPROGESTERONACETAT in der gewählten Dosierung von 300 mg/die.

IX. Anhang graphischer Darstellungen

a. S e r u m i n s u l i n

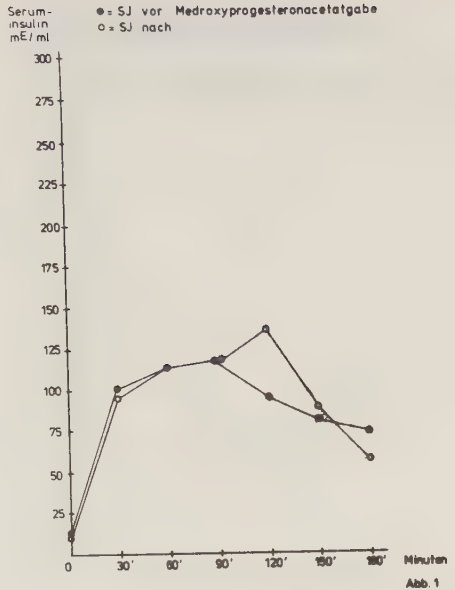

Abb. 1

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin : Hl. M. geb.: 4.3.1905

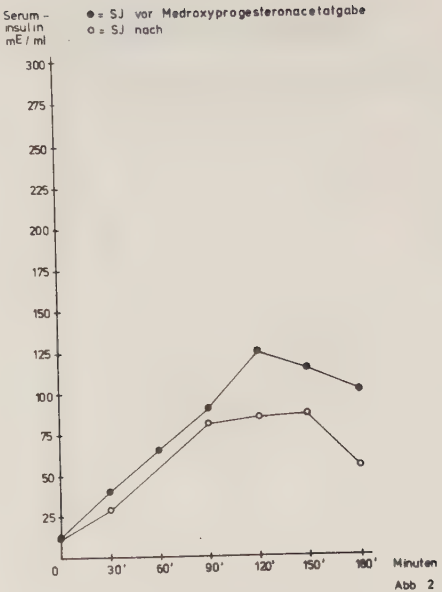

Abb 2

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin R F. geb 20 1. 1904

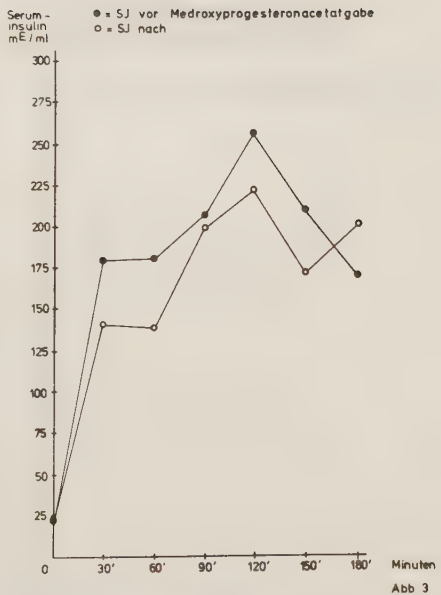

Abb 3

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin St. A geb. 12 3 1908

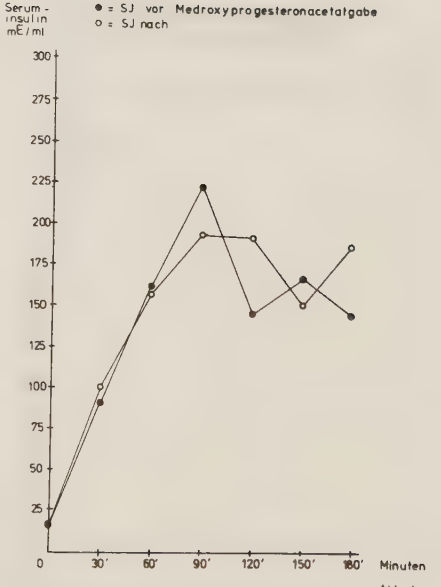

Abb 4

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin F M geb 28 5 1907

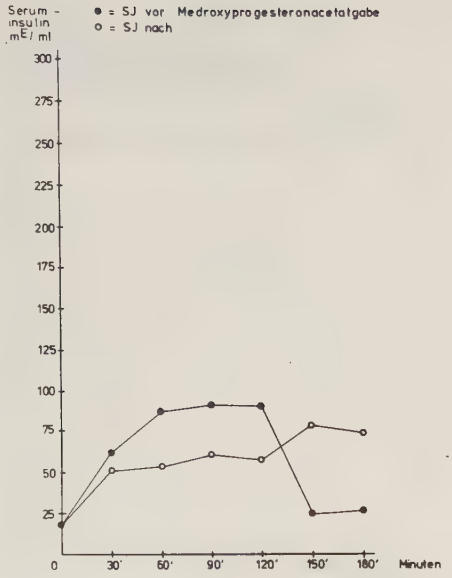

Abb 5

Verlaufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin F. J. geb 23 10 1904

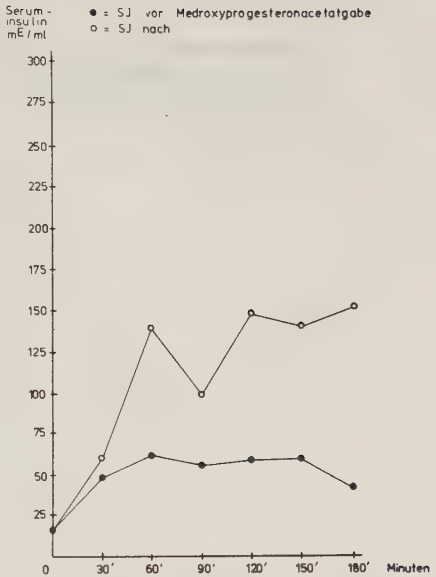

Abb 6

Verlaufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin Str A. geb. 21. 5 1893

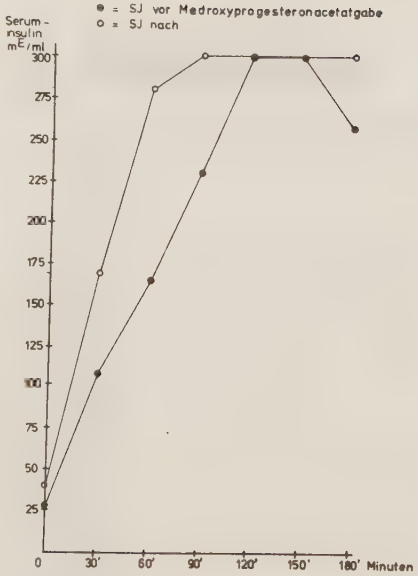

Abb 7

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin . Z.J. geb.. 4.9.1901

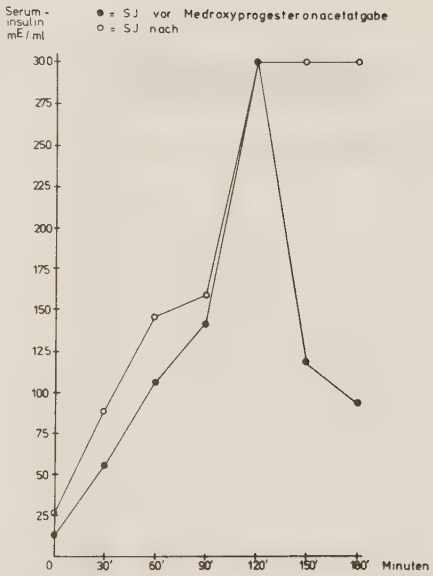

Abb. 8

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin· Ke M geb 26.6.1909

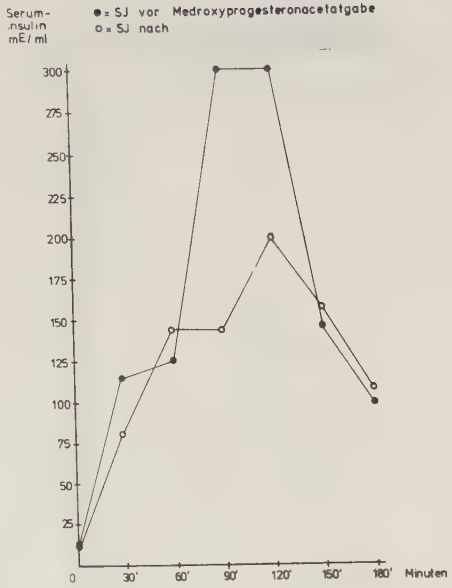

Abb 9

Verlaufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin P.M. geb 15.7.1910

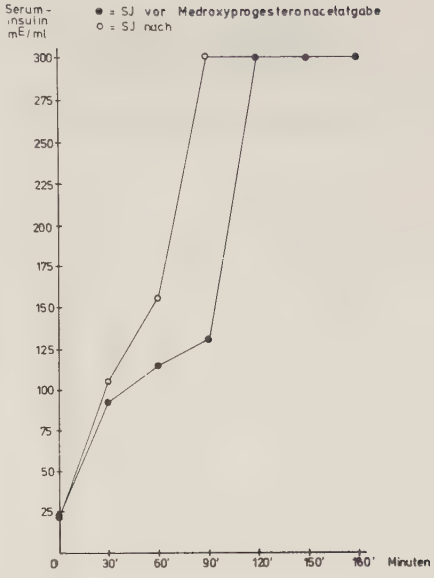

Abb 10

Verlaufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin F.E. geb 28.2.1902

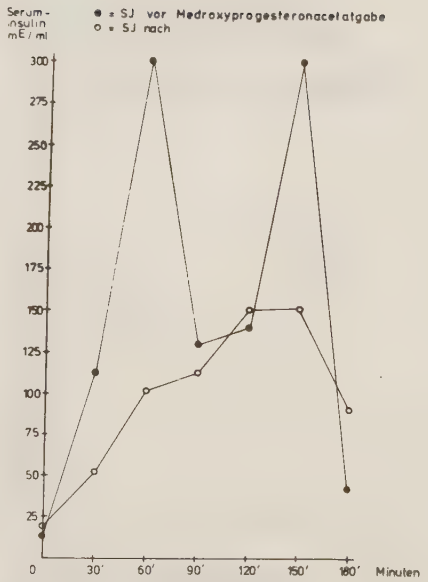

Abb 11

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin PH geb · 4 10 1919

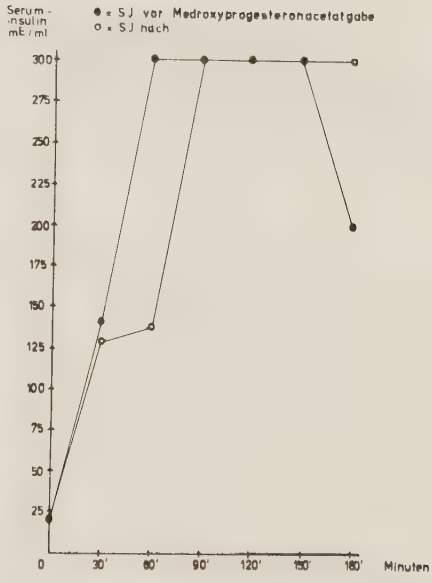

Abb 12

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin H M geb 29 7 1923

/

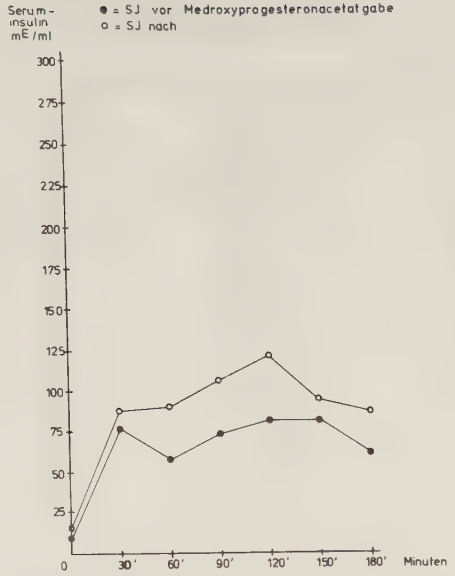

Abb 13

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin B. R. geb. 25 12 1916

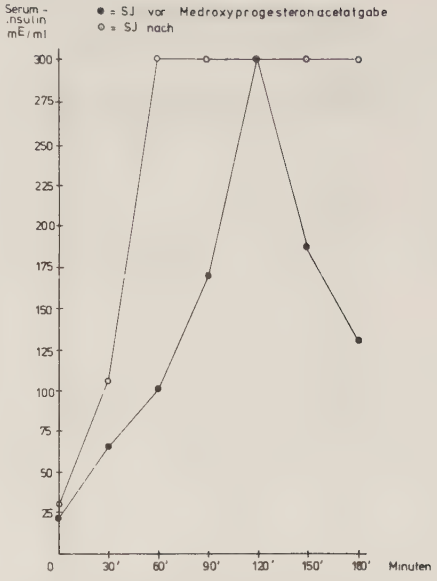

Abb 14

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin H T geb 9. 6. 1916

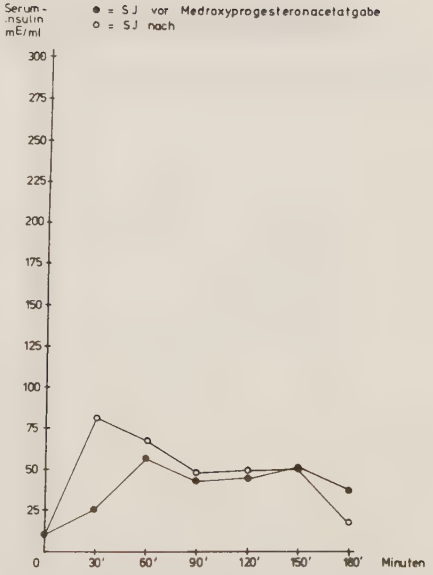

Abb 15

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: H E. geb 23 5 1923

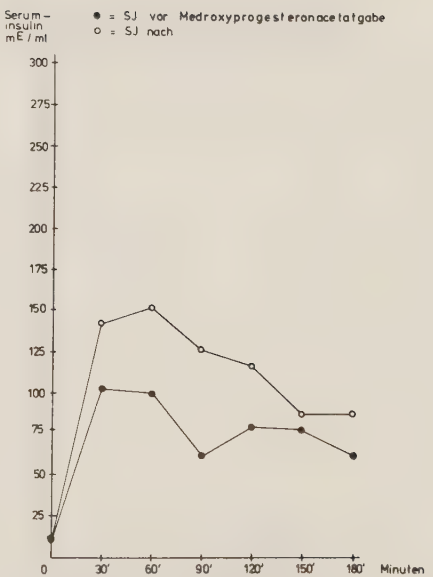

Abb 16

Verläufe der Seruminsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin Ku. M geb. 29 1 1918

/

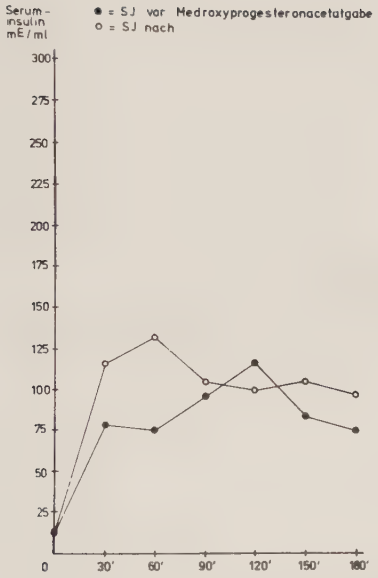

Abb 17

Verlaufe der Serumnsulinspiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin T. E. geb 24 4 1925

b. Blutglucose

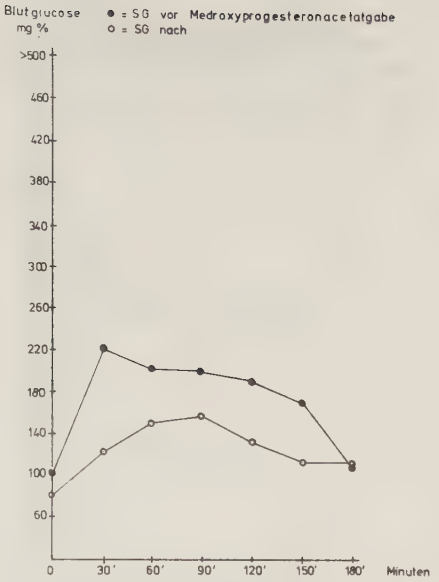

Abb 19

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin H I M. geb.: 4.3.1905

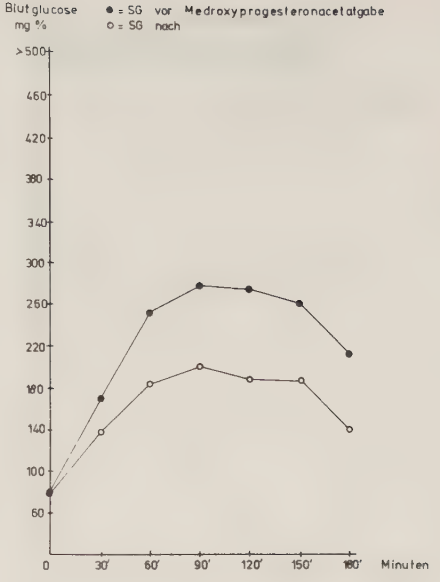

Abb 20

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin R F geb 20 1 1904

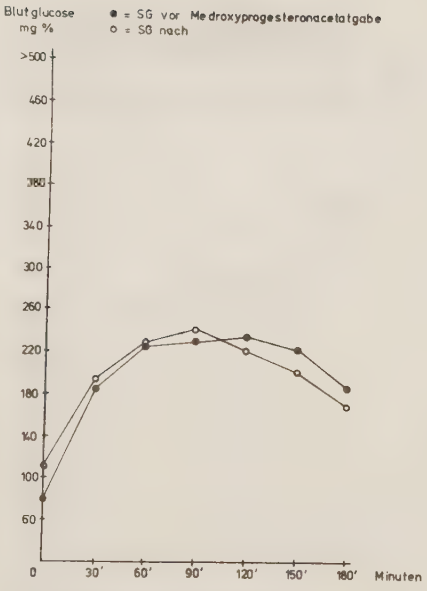

Abb. 21

Verläufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: St. A geb.: 12 3 1908

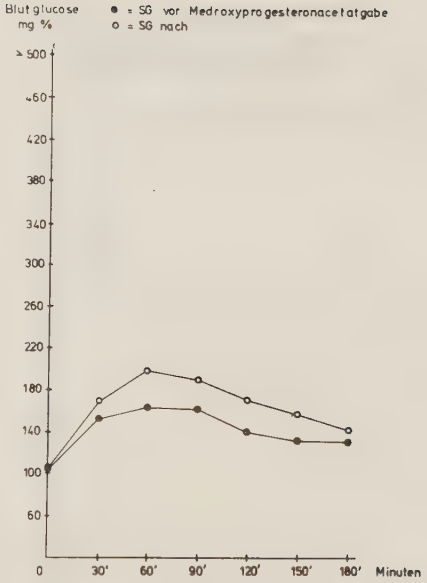

Abb. 22

Verläufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin F M geb.: 28 5. 1907

/

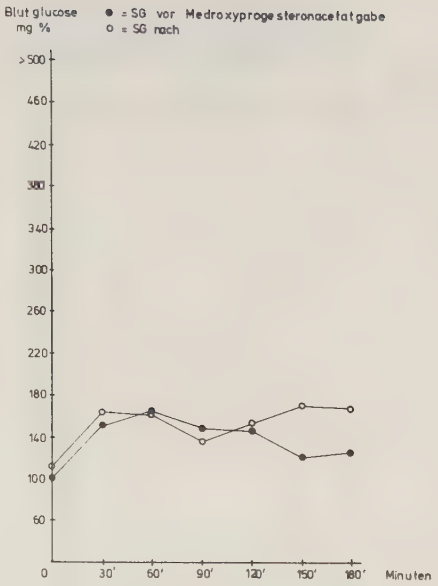

Abb. 23

Verläufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin F.J. geb. 23.10.1904

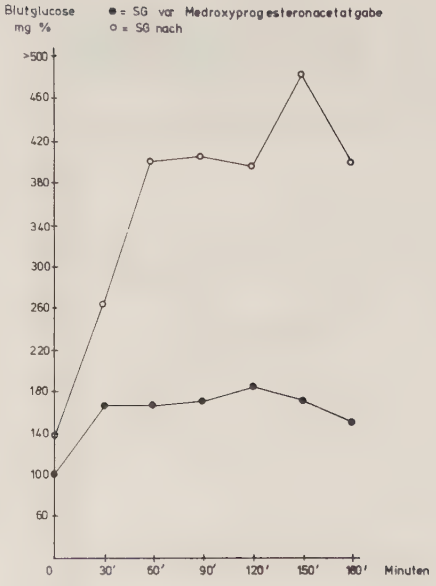

Abb. 24

Verläufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: Str. A. geb.: 21.5.1893

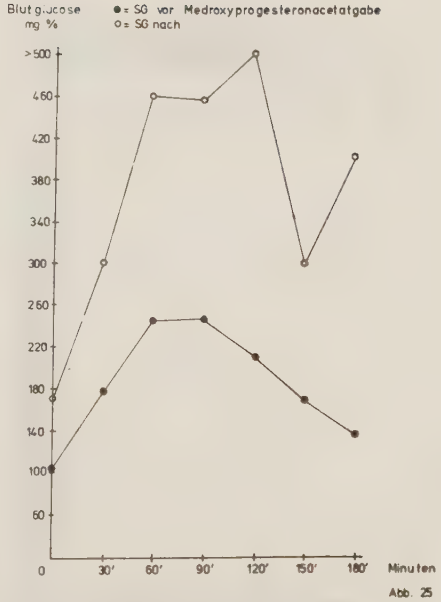

Abb. 25

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: Z. J. geb.: 4. 9. 1901

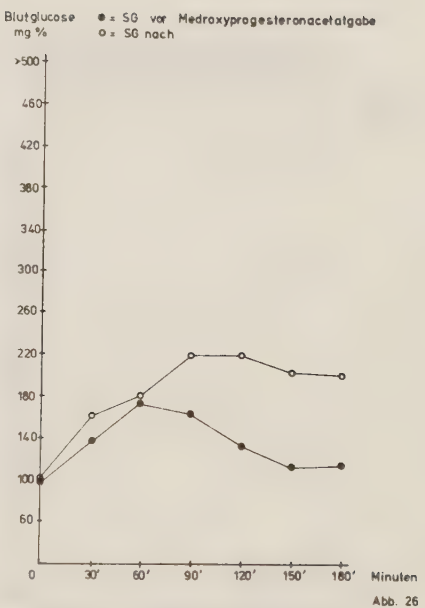

Abb. 26

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: Ke M geb.: 26. 6. 1909

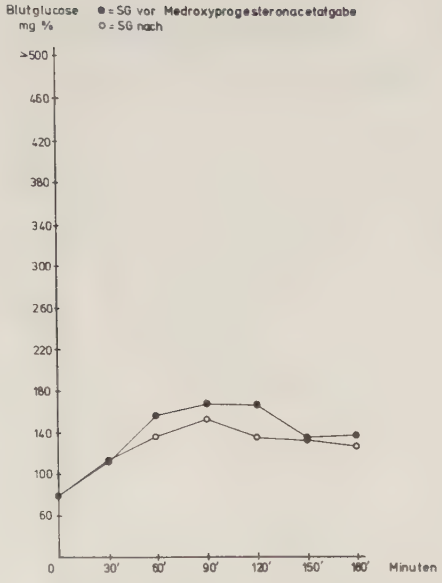

Abb 27

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin P M geb 15.7 1910

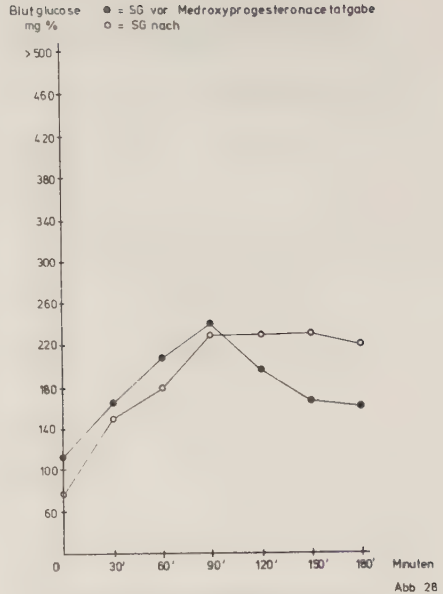

Abb 28

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin F E geb 28 2 1902

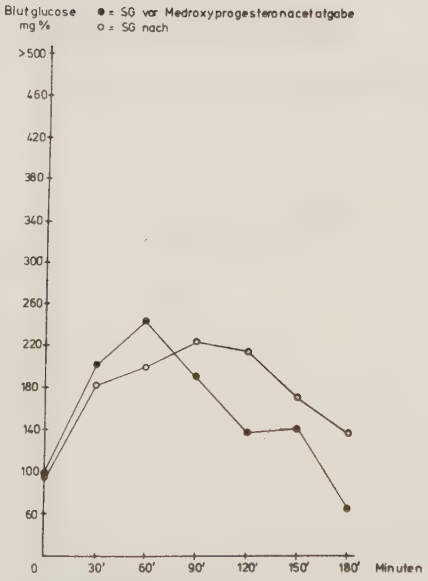

Abb. 29

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin P.H. geb. 4.10.1919

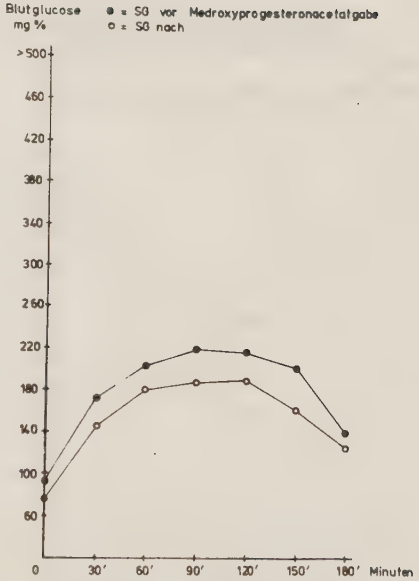

Abb 30

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: H.M geb.: 29.7.1923

/

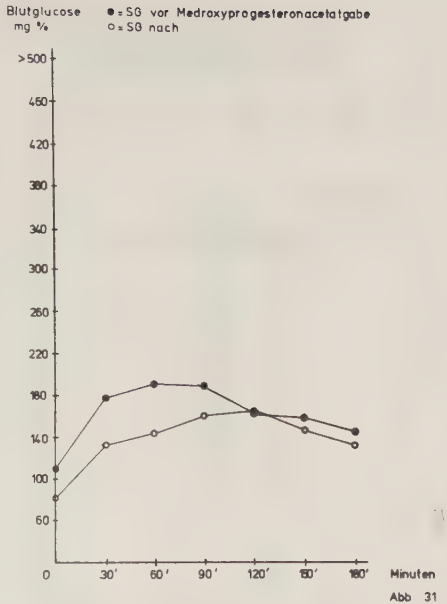

Abb 31

Verläufe der Blutmglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin B.R. geb: 25.12.1916

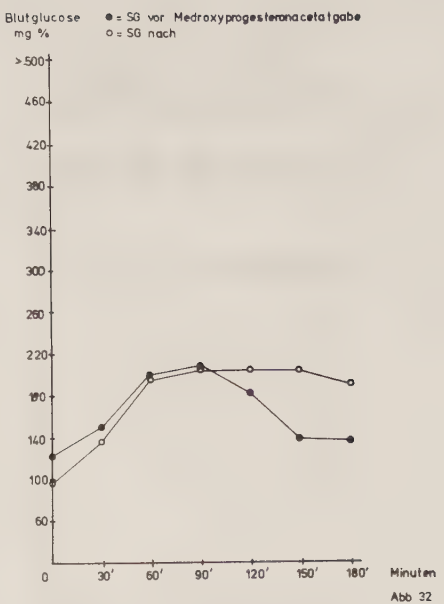

Abb 32

Verläufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: H.T. geb.: 9.6.1916

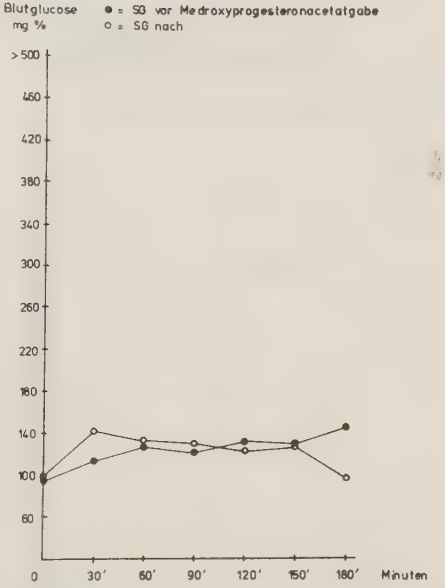

Abb. 33

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: H.E geb 23.5 1923

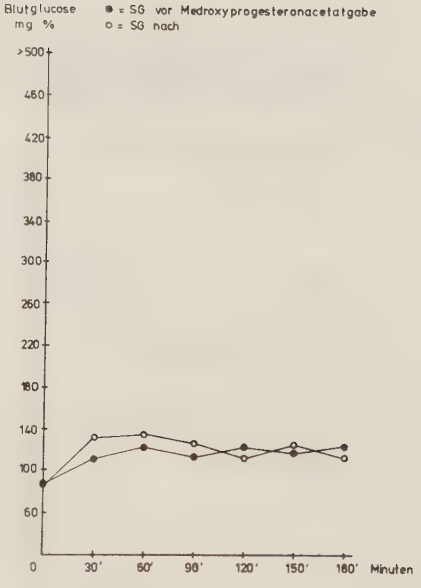

Abb 34

Verläufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin Ku M geb 29 1 1918

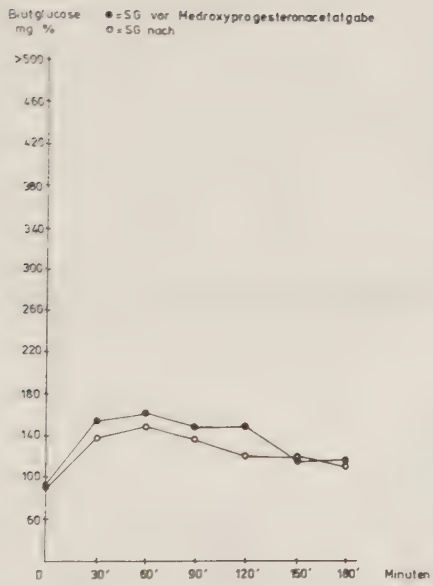

Abb 35

Verlaufe der Blutglucosespiegel bei oraler Glucosebelastung vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin T E geb 24. 4 1925

c. Serumcortisol

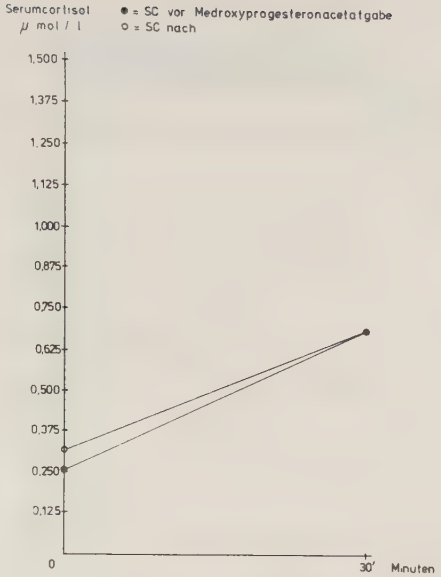

Abb 37

Verlaufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin Hl M geb 4 3 1905

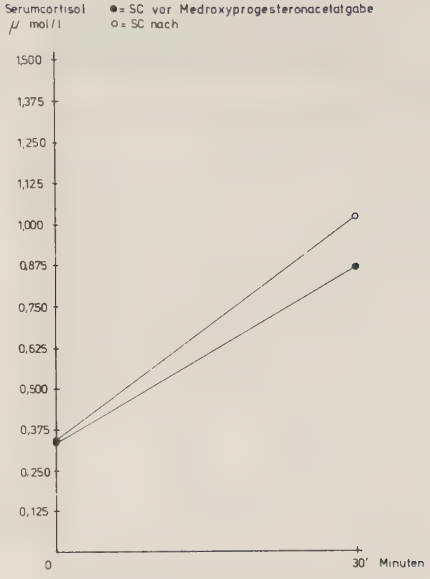

Abb 38

Verlaufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: R F geb. 20 1 1904

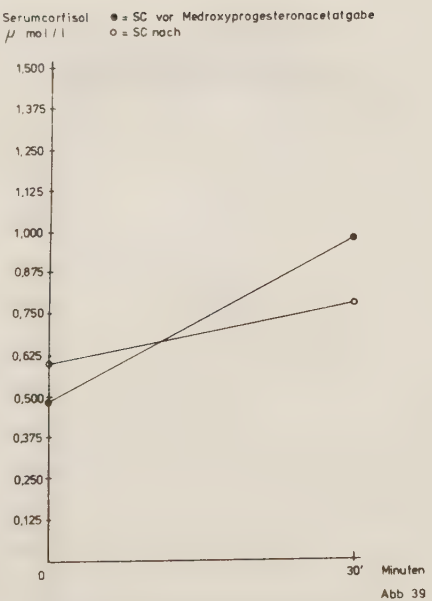

Abb 39

Verlaufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: St. A. geb. 12. 3 1908

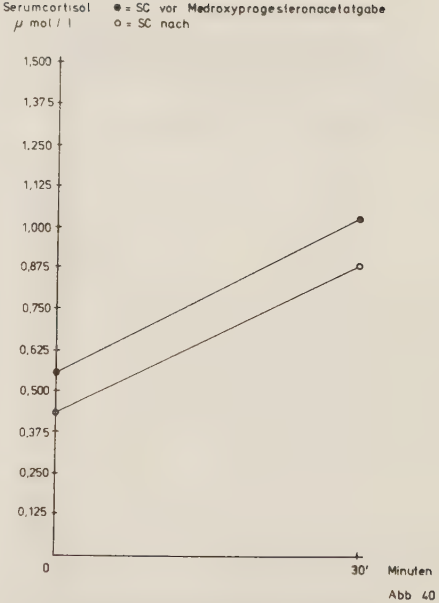

Abb 40

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: F. M. geb.: 28. 5 1907

/

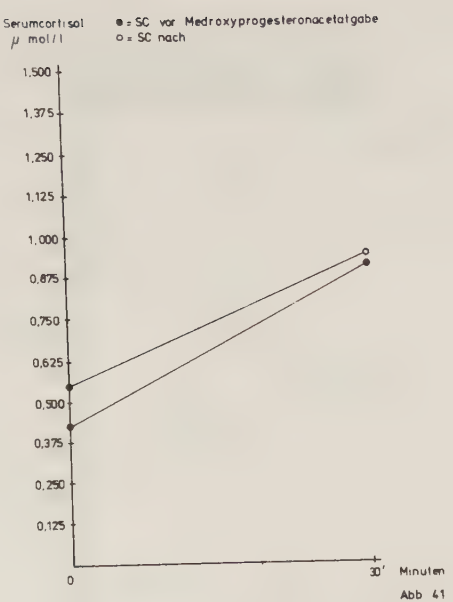

Abb 41

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: F. J. geb. 23. 10 1904

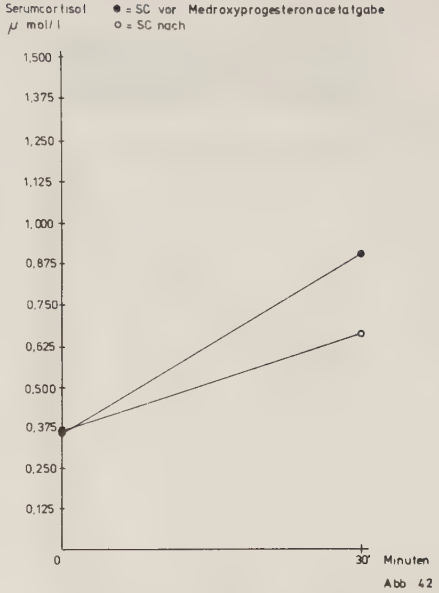

Abb 42

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: Str. A geb.. 21. 5. 1893

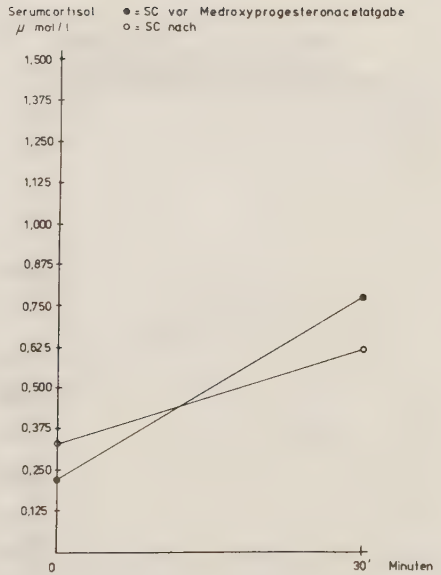

Abb 43

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin Z J geb 4 9 1901

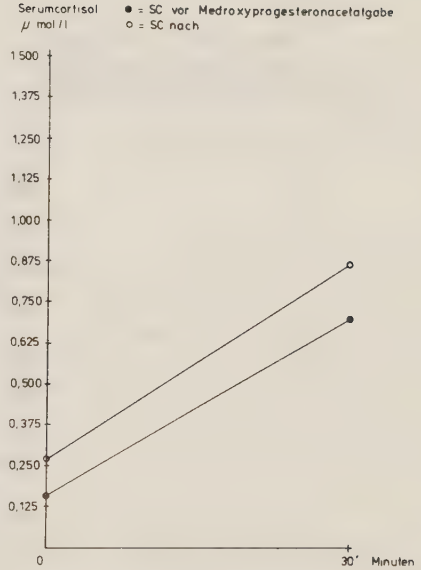

Abb 44

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin Ke M geb 26 6 1909

/

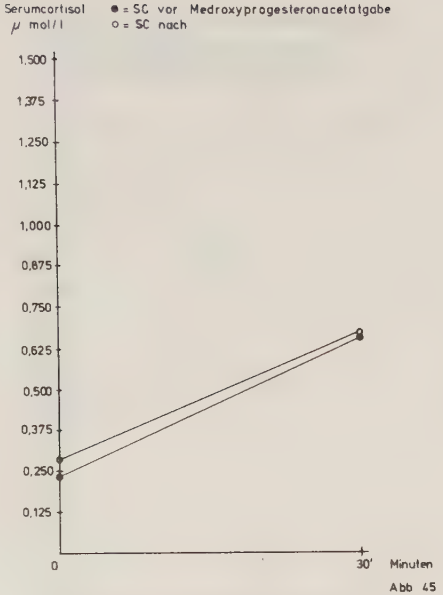

Abb 45

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin. P M geb 15. 7 1910

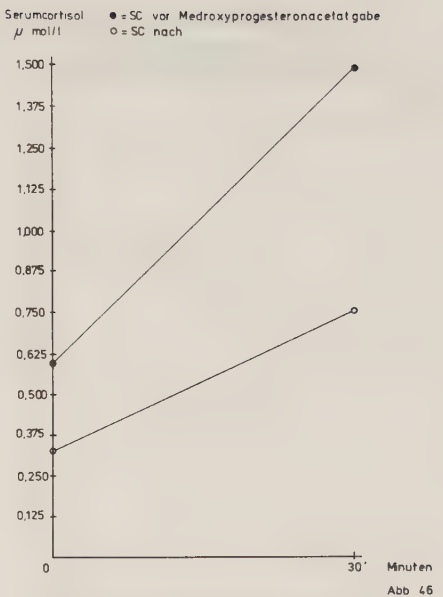

Abb 46

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin. F E geb. 28 2 1902

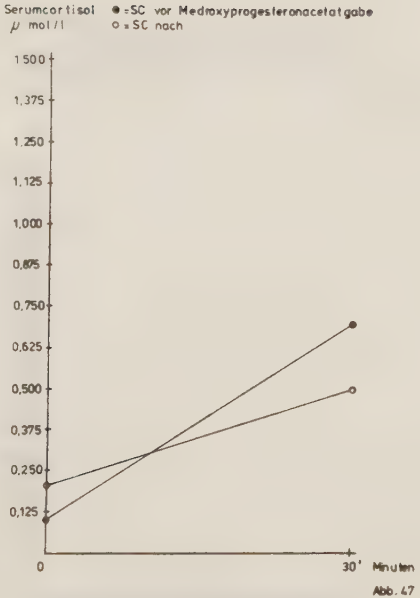

Abb. 47

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: P. H. geb.: 4. 10. 1919

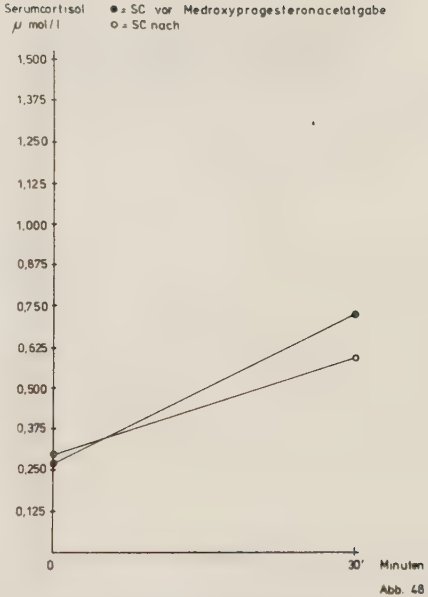

Abb. 48

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin: H. M. geb.: 29. 7. 1923

/

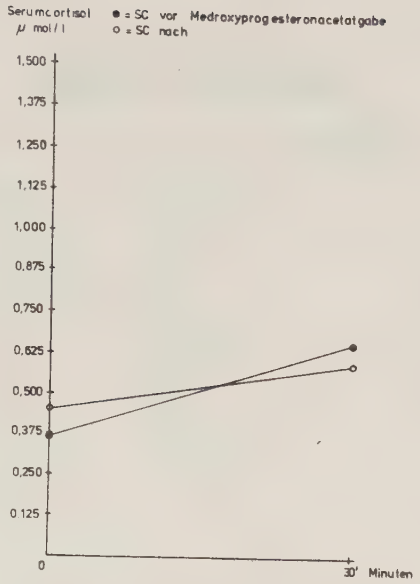

Abb 49

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: B. R. geb.: 25. 12. 1916

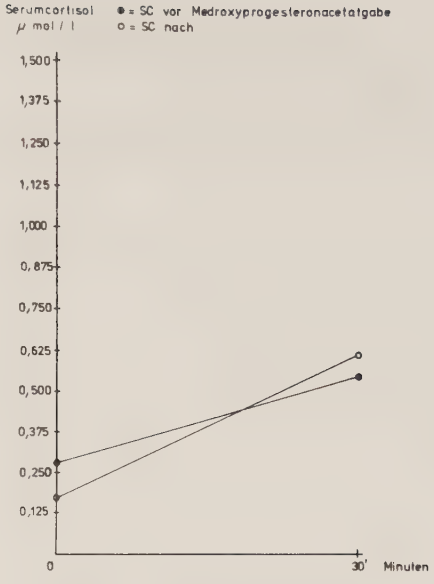

Abb. 50

Verläufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin: H.T. geb.: 9. 6 1916

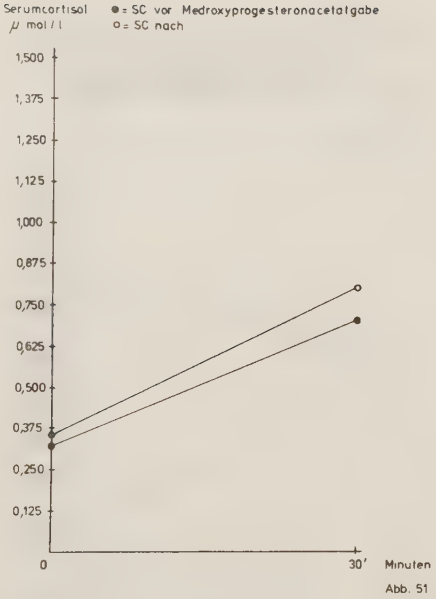

Abb. 51

Verlaufe cer Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin H E. geb 23 5 1923

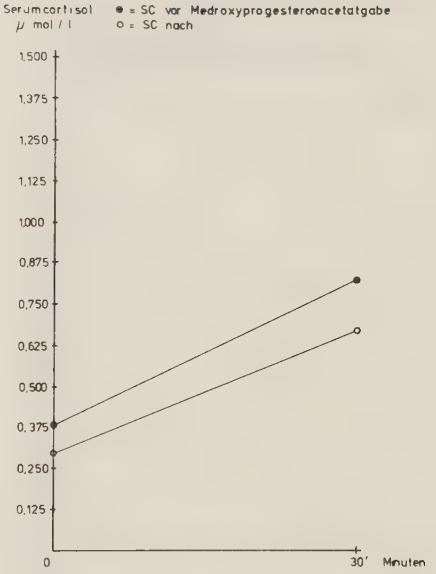

Abb 52

Verlaufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg/d

Patientin Ku M geb 29 1 1918

/

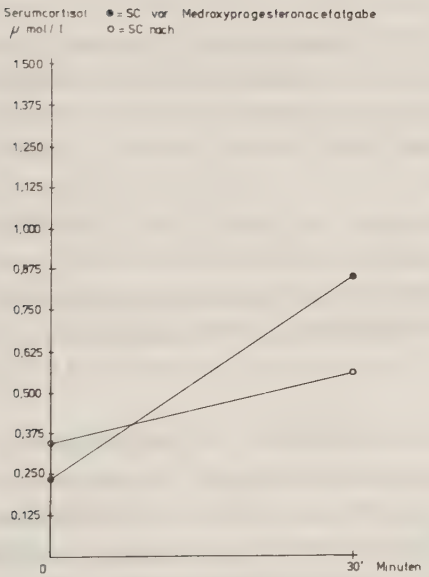

Abb 53

Verlaufe der Serumcortisolspiegel unter Gabe von 0,25 mg Synacthen vor und nach Behandlung mit Medroxyprogesteronacetat 300 mg / d

Patientin. T. E. geb: 24 4 1925

X. Literatur - Verzeichnis

1 Beck, P. (1969) Effects of gonadal hormones and contraceptive steroids on glucose and insulin metabolism. In: Salhanick, HS. Kipnis, DM. Vande Wiele, RL. (eds) Metabolism effects of gonadal hormones and contraceptive steroids. Plenum Press, New York London, pp 97-125

2 Beck, P. (1970) Comparison of the metabolic effects of chlomadinone acetate and conventional contraceptive steroids in man. J. Clin. Endocrin. 30:785

3 Beck, P. Venable, RL. Hoff, DL. (1975) Mutual modification of glucose-stimulated serum insulin responses in female rhesus monkeys by ethinyl estradiol and nortestosterone derivatives. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41:44-53

4 Bottermann, P. Dieterle, P. Hochheuser, W. Horn, K. Kopetz, K. Schleypen, K. Schwarz, K. Scriba, PC. (1967) Zur Frage der endokrinen Nebenwirkungen von Ovulationshemmern. Münch.Med.Wochenschr. 109:685-691

5 Camanni, F. Massara, F. Molinatti, GM. (1963) The cortison-like effect of 6-alpha-methyl-17-alpha-acetoxyprogesterone in the adrenalectomized man, Acta Endocrinol. 43:477-483

6 Di Paola, G. Puchulu, F. Robin, M. Nicholson, R. Hart, M. (1968) Oral contraceptives and carbohydrate metabolism. Am.J.Obstet. Gynecol. 101: 206-216

7 Di Paola, G. Robin, M. Nicholson, R. (1970) Estrogen therapy and glucose tolerance test. Am.J. Obstet. Gynecol. 107:124-132

8 Dhall, K. Kumar, M. Rastogi, GK. Devi, PK. (1977) Short-term effects of norethisterone oenanthate and medroxyprogesterone acetate on glucose, insulin, growth hormone, and lipids. Fertil.Steril. 28:156-158

9 Fell, BF. Campbell, RM. Dinsdale, D. (1977) Adrenocortical involution in rats during oestrous synchronisation with medroxyprogesterone. Res.Vet.Sci. 22 (3):316-323

10 Frerichs, H. Grote, S. Severidt, E. Creutzfeld, W. (1966) 12. Symp.d.Dtsch.Ges.f.Endocrin. und 2. Tagung d.Dtsch.Diabetes-Ges. Wiesbaden 21.-23.4.1966

11 Glenn, EM. Richardson, SL. Bowmann, BJ. (1959) Biologic activity of 6-alphammethyl-compounds corresponding to progesterone, 17-alpha-hydroxy-progesterone acetate and compounds. Metabolism 8:265-285

12 Holub, DA. Katz, FH. Jailer, JW. (1961) Inhibition by 6-methyl-a-acetory-progesterone of ACTH synthesis and release in the rat. Endocrinology 68:173

13 O'Malley, BW. Sherman, MR. Toft, DO. Spelsberg, TC. Schreder, WT. Steggles, AW. (1970) A specific oviduct target-tissue receptor for progesterone,

Identification characterization, partial purification, inter-compartmental transfer kinetics and specific interaction with the genome. Adv. Biosciences 7:213-234

14 Pi-Sunyer, FX. Oster, St. (1968) Effect of an ovulatory suppressant on glucose tolerance and insulin secretion. Obstet. Gyncol. 31:482

15 Spellacy, WN. Carlson, KL. Birk, SA. Schade, SL. (1968) Glucose and insulin alterations after one year of combination-type oral contraceptive treatment. Metabolism 17:496-501

16 Spellacy, WN. (1969) A review of carbohydrate metabolism and the oral contraceptives. Am.J. Obstet.Gynecol. 104:448-460

17 Spellacy, WN. Buhi, WC. Bendel, RP. (1969) Insulin and glucose studies after one year of treatment with a sequential-type oral contraceptive, Obstet. Gynecol. 33:800-804

18 Spellacy, WN. McLeod, AGW. Buhi, WC. Birk, SA. McCreary, BS. (1970) Medroxyprogesterone acetate and carbohydrate metabolism: measurement of glucose, insulin, and growth hormone during 6 month's time. Fertil.Steril. 21:457

19 Tausk, M. (1979) Pharmakologie der Hormone. Thieme, Stuttgart

20 Tyler, ET. (1970) Present status of injectable contraceptives: results of seven-years study. Fertil.Steril. 21:469

21 Vermeulen, A. Daneels, R. Thiery, M. (1970) Effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. Diabetologia 6:519-523

22 Wynn, V. Doar, JWH. (1969) Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. Lancet 2:761-766

D a n k s a g u n g

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. D. Leis, II. Frauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München (Direktor: Prof. Dr. K. Richter) und Herrn Prof. Dr. P. Bottermann, II. Medizinische Klinik der Technischen Universität München (Direktor: Prof. Dr. H. Ley) durchgeführt, denen ich für die Stellung des Themas sowie die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke.

L e b e n s l a u f

10.6.1944	geb. in Bad Tölz
	Vater: Peter Glück, Kommissar der Landpolizei gest. 1951
	Mutter: Therese Glück, geb. Bauer
1950 - 55	Volksschule in Benediktbeuern, Unterzolling b. Freising, Olching b. München
1955 - 64	Oberrealschule München-Pasing (jetzt Max-Planck-Gymnasium)
1964	Abitur
WS 1964/65 - SS 1972	Studium der Germanistik, Geschichte und Soziologie an der Ludwig-Maximilians-Universität München
SS 1972 - WS 1978	Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
Nov. 1978	Approbation als Arzt
Seit Jan. 1979	Assistenzarzt, zuerst bei Prof. Hofstetter, Urologische Abteilung des Städtischen Krankenhauses München, Thalkirchnerstraße, dann bei Prof. Holle, Chirurgische Poliklinik der Universität München, Pettenkoferstraße
Seit Juli 1981	Assistenz-Arzt an der VI. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing bei Prof. Kuhlmann